

EINFLUSS EINER FETTEMULSION AUF DIE
VERFUGBARKEIT VON CHLORPROMAZIN
IM KANINCHEN- UND RATTENBLUT

ANSGAR MEFFERT

Mainz 1975

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

EINFLUSS EINER FETTEMULSION AUF DIE
VERFÜGBARKEIT VON CHLORPROMAZIN
IM KANINCHEN- UND RATTENBLUT

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

ANSGAR MEFFERT
aus Burgbrohl

Mainz 1975



Fachbereichsdekan:

Prof. Dr. P. Klein

Referent:

Prof. Dr. Dr. J. Krieglstein

Korreferent:

Prof. Dr. E. Jähnchen

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0121

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. E I N L E I T U N G	1
2. M A T E R I A L U N D M E T H O D E N	4
2.1. M a t e r i a l	4
2.2. M e t h o d e n	4
2.2.1. Bestimmung der Konzentration an freiem Chlorpromazin im Kaninchenblut und in einer Lipofundin-Pufferlösung durch Dialyse	4
2.2.2. Applikation von Chlorpromazin und Lipofundin am Kaninchen	6
2.2.3. Applikation von Chlorpromazin und Lipofundin an Ratten	8
2.2.4. Statistische Verfahren	9
3. V E R S U C H S E R G E B N I S S E	10
3.1. Einfluß von Lipofundin auf den prozentualen Anteil an freiem Chlorpromazin im Kaninchenblut und Pufferlösung	10
3.2. Wirkung von Lipofundin auf die Toxizität von Chlorpromazin	12
3.3. Wirkung von Lipofundin auf die Temperaturerniedrigung an Ratten nach Chlorpromazin-Applikation	15
3.4. Graphische Darstellungen und Tabellen	18
4. D I S K U S S I O N	46
5. Z U S A M M E N F A S S U N G	52
6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	53
7. L E B E N S L A U F	57

1. EINLEITUNG

Die Permeation eines Pharmakons aus dem Blut ins Gewebe hängt von verschiedenen Faktoren ab; einmal von dem sogenannten biologischen System, in dem die Kapillarisation und Durchblutung einzelner Organe, sowie deren Membraneigenschaften die wichtigsten Parameter darstellen und zum anderen von den physikochemischen Eigenschaften des Pharmakons selbst, von denen die Lipophilie die wichtigste ist (KRIEGLSTEIN, 1973). Die Lipophilie wird charakterisiert durch den in vitro bestimmten Verteilungskoeffizienten, z.B. im Octanol/Wasser-System (HANSCH et al., 1962). Ein Pharmakon mit sehr starker Lipophilie ist Chlorpromazin, dessen Verteilungskoeffizient für das Octanol/Wasser-System 1814 ± 107 (KRIEGLSTEIN, 1970) und für das Cyclohexan/Wasser-System 300 (REESE et al., 1964) beträgt.

Diese lipophilen Eigenschaften des Chlorpromazin spielen nun für die Permeation aus dem Gefäßsystem ins Gewebe eine entscheidende Rolle, da die biologischen Membranen einen mehr oder weniger ausgeprägten lipoiden Charakter besitzen und damit den Übertritt des lipophilen Chlorpromazin aus dem Gefäßsystem ins Gewebe begünstigen (SCHANKER, 1962; O'BRIEN et al., 1967; VANDERKOOI et al., 1971). Andererseits kann nur der im Plasma gelöste freie Anteil ins Gewebe eindringen (BRODIE et al., 1957; DOST, 1968; SCHELER, 1969); dieser ist jedoch beim Chlorpromazin nach in vitro Untersuchungen von JÄHNCHEN et al. (1971), JÄHNCHEN und KRIEGLSTEIN (1971) und HAHN et al. (1973) sehr gering.

In einem künstlichen Blut aus Rindererythrocyten, Rinderserumalbumin und Pufferlösung wurde eine Bindung von 68% an Erythrocyten und 28,5% an Albumin gemessen, nur 3,5% Chlorpromazin lag in freier, ungebundener Form vor. Diese starke Bindung an makromolekulare Strukturen wurde durch die Lipophilie begünstigt (SCHOLTAN, 1968; GLASSER und KRIEGLSTEIN, 1970; KRIEGLSTEIN et al., 1972).

HAHN et al. (1973) konnten jedoch nachweisen, daß die Verteilung des Chlorpromazin zwischen den bindenden Kompartimenten und der wäßrigen Phase in dem oben erwähnten künstlichen Blut durch zahlreiche Pharmaka und durch freie Fettsäuren verändert wurde. So erniedrigten z.B. Stearin- und Ölsäure den an Erythrocyten gebundenen Anteil des Chlorpromazin und erhöhten sowohl den an Albumin gebundenen als auch den freien Anteil. Dieses Ergebnis ist insofern interessant, als freie Fettsäuren auch physiologischerweise im Blut vorkommen, wenn auch nur in geringer Konzentration.

Offensichtlich können aber auch Fette, die in einer viel höheren Konzentration im Blut vorliegen und deren Schwankungen beträchtlich sein können, z.B. bei einer postalimentären Lipämie, die Verteilung von Chlorpromazin verändern. Diese Schlußfolgerung läßt sich aus den Untersuchungen von BIELICKI (1974) ziehen, in denen am isoliert perfundierten Rattengehirn eine erniedrigte Chlorpromazinaufnahme

ins Gehirn gemessen wurde, wenn das Perfusionsmedium zusätzlich Olivenöl enthielt.

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß einer Fettemulsion auf die Verteilung von Chlorpromazin im Kaninchenblut in vitro untersucht werden. Weiterhin sollte durch in vivo Versuche festgestellt werden, ob eine Fettemulsion die toxischen Wirkungen von Chlorpromazin am Kaninchen sowie die durch Chlorpromazin hervorgerufene Hypothermie bei Ratten beeinflussen kann.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. MATERIAL

Als Versuchstiere dienten Kaninchen beiderlei Geschlechts (1,8 - 2,2 kg) und männliche Sprague-Dawley Ratten (180 - 220 g). Sie erhielten Standardfutter (Altromin ^(R)) und Leitungswasser ad libidum.

Folgende Arzneimittel wurden verwendet:

Chlorpromazin · HCl (Megaphen ^(R); Bayer, Leverkusen);

Lipofundin S 10 ^(R) (Braun, Melsungen)

besteht aus: Sojaöl	100,0 g
Sojaphosphatide	7,5 g
Xylit	50,0 g
aqua pro injectione ad	1000 ml

Xylit ^(R) 5% (J. Pfrimmer, Erlangen)

entspricht der wäßrigen Phase von Lipofundin S 10

2.2. METHODEN

2.2.1. Bestimmung der Konzentration an freiem Chlorpromazin im Kaninchenblut und in einer Lipofundin-Pufferlösung durch Dialyse

Für die in vitro Versuche wurden die Kaninchen durch Genickschlag getötet und das Blut in einem mit Heparin (0,5 ml einer 1%igen Vetren ^(R)-Lösung) benetzten Glas- kolben aufgefangen.

2.2.1.1. Dialyse von Chlorpromazin-haltigem Kaninchenblut

Zu 4,8 ml heparinisiertem Kaninchenblut wurden 0,2 ml einer $2,5 \cdot 10^{-3}$ M Chlorpromazin-Lösung gegeben und über Nacht und vor Licht geschützt bei Raumtemperatur in Dialysierschläuchen (Visking), die vorher mit destilliertem Wasser und mit physiologischer Kochsalzlösung gewässert wurden, gegen 5 ml einer Pufferlösung (0,02 M Phosphat, 0,15 M NaCl, pH 7,4) dialysiert.

Der Anteil an freiem Chlorpromazin wurde in der Pufferlösung und die Gesamtkonzentration im Dialysat bestimmt.

2.2.1.2. Dialyse von Chlorpromazin-haltigem Kaninchenblut nach Zusatz von Lipofundin

Um die Wirkung von Lipofundin auf die Verteilung von Chlorpromazin zu untersuchen, wurde in analogem Ansatz 3,8 ml Kaninchenblut mit 0,2 ml einer $2,5 \cdot 10^{-3}$ M Chlorpromazin-Lösung und mit 1 ml Lipofundin dialysiert. Als Kontrolle wurde in parallelen Versuchen statt Lipofundin die wäßrige Phase der Fettemulsion, nämlich 1 ml einer 5 %igen Xylit-Lösung dem Blut zugesetzt.

2.2.1.3. Dialyse einer Chlorpromazin-haltigen Pufferlösung nach Zusatz von Lipofundin

Unter analogen Versuchsbedingungen wurde statt Blut die oben beschriebene Pufferlösung mit 10^{-4} M Chlorpromazin mit und ohne

Lipofundin-Zusatz dialysiert. Die Chlorpromazin-Bestimmung (KRIEGLSTEIN und KUSCHINSKY, 1968) wurde nach folgendem Verfahren durchgeführt: 2 ml des Dialysats bzw. der Pufferlösung wurden mit 5 ml 0,2 N NaOH alkalisch gemacht und mit 8 ml n-Heptan, das 1,5 Vol.% Isoamylalkohol enthielt, 30 Minuten geschüttelt. Nach dem Zentrifugieren bei 0°C wurden 5 ml der Heptanphase mit 2 ml 50%iger Schwefelsäure, die 10 mg% Eisen-III-Chlorid enthielt, durch 5 Minuten Schütteln extrahiert; die organische Phase wurde abgesaugt und die Extinktion der wäßrigen Phase bei 546 nm mit dem Eppendorf-Photometer bestimmt.

2.2.2. Applikation von Chlorpromazin und Lipofundin am Kaninchen

2.2.2.1. Präparation der Kaninchen für EEG-Ableitung (T.R. WEIHRAUCH et al., 1974)

Zwei Tage vor Beginn der Versuche wurden die Tiere mit Hexobarbital (Evipan-Natrium^(R)) i.v. narkotisiert (ungefähr 40 mg/kg) und nach Durchtrennung der Kopfhaut und des Periosts das Schädeldach freigelegt. Zur Anbringung von Silberelektroden (1 mm Durchmesser mit Gewinde) wurden 4 Löcher gebohrt - 4 mm seitlich der Sagittalnaht, 4 mm vor und hinter der Transversalnaht (s. Abb. 1) - in die Silberelektroden eingeschraubt wurden. Zur zusätzlichen Befestigung der Elektroden

auf dem Schädeldach und zur Isolation wurden sie mit einem schnellhärtenden Kunststoff, Technovit (Kulzer), vergossen.



Abb. 1 Schematische Darstellung der EEG-Ableitungspunkte (•) am Kaninchenschädel in ventrokranialer Ansicht.

Die bipolaren EEG-Ableitungen wurden fortlaufend an einem Oszillographen (G 3/13 Grundig) beobachtet und zu definierten Zeitpunkten aufgezeichnet (Hellige Registrierteil 19).

2.2.2.2. Infusionstechnik und Chlorpromazin-Injektion beim Kaninchen

Mit einer Dauerinfusionsapparatur (Unita, Braun, Melsungen) wurde Lipofundin mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min in eine Ohrvene infundiert. 15 min nach Infusionsbeginn wurde ohne Unterbrechung der Lipofundin-Infusion eine Chlorpromazin-Lösung i.v. injiziert (25 oder 30 mg/kg). Die Injektionsdauer betrug jeweils 1 min $\pm$ 5 sec; Chlorpromazin wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und jeweils in einem Volumen

von 2,5 ml/kg Körpergewicht injiziert.

Nach der Chlorpromazin-Injektion wurde, wenn die Kaninchen überlebten, die Infusion von Lipofundin fortgesetzt bis zu einem Gesamtvolumen von 50 ml. Zur Kontrolle wurde Xylit anstelle von Lipofundin unter sonst gleichen Bedingungen infundiert.

2.2.3. Applikation von Chlorpromazin und Lipofundin an Ratten

Die rektale Temperatur wurde mit einem elektrischen Thermometer gemessen (Ellab, Typ TH 3 mit Thermoelementfühler Typ RM 4). Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur von etwa 22°C vorgenommen; die zusammengehörigen Kontroll- und Versuchsserien wurden stets gleichzeitig und unter gleichen Bedingungen durchgeführt, so daß etwaige äußere Temperaturschwankungen sowohl Kontroll- als auch Versuchstiere trafen.

Ausgehend von einer mittleren rektalen Ausgangstemperatur, die sich aus zwei Messungen - 30 und 60 min vor Versuchsbeginn - ergab, wurde im Abstand von einer halben Stunde während der Versuchsdauer die Temperatur bestimmt. Chlorpromazin wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und jeweils in einem Volumen von 1 ml/100g injiziert; von Lipofundin wurden jeweils 4,5 ml/200g i.v. injiziert; bei Kontrollversuchen wurde Xylit anstelle von Lipofundin verabreicht.

Bei den Versuchsreihen wurden die drei Parameter Chlorpromazin-Dosis, Applikationsweise und der Zeitpunkt der Lipofundin-Injektion systematisch variiert.

1. Chlorpromazin (20mg/kg)i.p.; Lipofundin-Injektion gleichzeitig (n=2)
Chlorpromazin (20mg/kg)i.p.; Lipofundin-Injektion 2^h später (n=3)
Chlorpromazin (20mg/kg)i.p.; Lipofundin-Injektion 3^h später (n=4)

Der Zeitpunkt der Lipofundin-Injektion wurde deshalb variiert, um nicht nur den Einfluß von Lipofundin auf den anfänglichen Temperaturabfall durch Chlorpromazin zu untersuchen, sondern auch um eine mögliche Lipofundinwirkung auf den Wiederanstieg der Temperatur festzustellen.

2. Chlorpromazin (15mg/kg)i.p.; Lipofundin-Injektion 2^h später (n=4)
3. Um besser vergleichbare Ergebnisse zu bekommen, wurden i.v. Chlorpromazin-Applikationen durchgeführt.
Chlorpromazin (10mg/kg)i.v.; Lipofundin-Injektion 2^h später (n=4)
Chlorpromazin (5mg/kg)i.v.; Lipofundin-Injektion gleichzeitig (n=4)
Chlorpromazin (5mg/kg)i.v.; Lipofundin-Injektion 2^h später (n=4)

2.2.4. Statistische Verfahren

Häufigkeitsunterschiede wurden mittels des exakten vier-Feldertests nach R.A. FISHER (GEIGY, 1968) auf Signifikanz geprüft (s.S. 14).

Einzelverläufe wurden graphisch dargestellt und in Tabellen aufgeführt (s.S. 18 ff).

3. V E R S U C H S E R G E B N I S S E

3.1. Einfluß von Lipofundin auf den prozentualen Anteil an freiem Chlorpromazin im Kaninchenblut und Pufferlösung

Bei einer Chlorpromazin-Konzentration von 10^{-4} M ergab sich ein Anteil an freiem Chlorpromazin von 2,05 % im Kaninchenblut (Tab.1).

In Gegenwart von 20% Lipofundin verringerte sich der Anteil an freiem Chlorpromazin auf 0,87%.

Bei Kontrollversuchen mit 20% Xylitzusatz betrug der Anteil an freiem Chlorpromazin 2,23%, der in der gleichen Größenordnung liegt, wie der Anteil an freiem Chlorpromazin im Kaninchenblut ohne jeglichen Zusatz.

Die Verringerung des Anteils an freiem Chlorpromazin im Lipofundin-haltigen Blut könnte durch Aufnahme von Chlorpromazin in Lipofundin hervorgerufen sein. Um die Aufnahmefähigkeit von Lipofundin für Chlorpromazin zu prüfen, wurde unter analogen Bedingungen statt Blut eine Chlorpromazin-haltige Pufferlösung mit Lipofundin versetzt und der Chlorpromazingehalt der Pufferlösung bestimmt; hierbei zeigte sich, daß nahezu das gesamte Chlorpromazin in der Lipofundinphase vorlag, während nach Zusatz von Xylit fast das gesamte Chlorpromazin in freier Form (96,2%) vorlag (Tab.1)

Tabelle 1: Einfluß von Lipofundin auf den prozentualen Anteil an freiem Chlorpromazin im Kaninchenblut in vitro und auf den Anteil an freiem Chlorpromazin in einer Phosphatpufferlösung.
Die Ausgangskonzentration an Chlorpromazin betrug jeweils 100 μ M. Die Werte sind als $\bar{x} \pm$ S.E.M. angegeben.

zugefügtes Arzneimittel	Gesamtkonzentration von Chlorpromazin (μ M) im Dialysat		Prozentualer Anteil an freiem Chlorpromazin	
	Kaninchenblut	Pufferlösung	Kaninchenblut	Pufferlösung
---	$103,5 \pm 1,3$ ($n=4$)	---	$2,05 \pm 0,20$ ($n=4$)	---
Xylit ^a (Kontrolle)	$102,6 \pm 1,3$ ($n=4$)	$37,4 \pm 0,5$ ($n=6$)	$2,23 \pm 0,19$ ($n=4$)	$96,2 \pm 2,0$ ($n=6$)
Lipofundin ^a	$101,3 \pm 1,6$ ($n=4$)	$90,5 \pm 6,6$ ($n=6$)	$0,87 \pm 0,11$ ($n=4$)	$0,88 \pm 0,23$ ($n=6$)

Lipofundin (Xylit)^a = 1 ml Xylit-Lösung bzw. 1 ml Lipofundin wurden mit 4 ml Kaninchenblut oder Pufferlösung gemischt

n^b = Anzahl der Tiere, denen Blut entnommen wurde; jeweils 3 Dialysen

n^c = Anzahl der Dialysen

3.2. Wirkung von Lipofundin auf die Toxizität von Chlorpromazin

Als Parameter für die Lipofundin-Wirkung diente die Überlebensrate von Kaninchen nach einer Chlorpromazin-Injektion.

Ausgehend von einer LD_{50} (COURVOISIER et al., 1952) von 15 mg/kg Chlorpromazin i.v. wurden Versuche zur Ermittlung einer letalen Dosis angestellt. Dabei zeigte sich, daß die Injektionsgeschwindigkeit einen Einfluß auf die Überlebenszeit der Kaninchen hatte. Aus praktischen Gründen wurde eine Injektionszeit von 1 min $\pm$ 5 sec gewählt; unter diesen Bedingungen erwies sich eine Chlorpromazindosis von 25 mg/kg i.v. als letal (n = 6). Die gleiche Dosis erwies sich als nicht mehr letal, wenn die Kaninchen mit Lipofundin oder Xylit vorinfundiert waren. Wie aus Tab. 2 ersichtlich, haben 13 von 14 Kaninchen überlebt; allerdings konnten in Abhängigkeit von der Infusionslösung deutliche Unterschiede im Verhalten direkt nach der Injektion beobachtet werden.

Während 6 von 7 mit Lipofundin vorinfundierten Kaninchen keinerlei Reaktion zeigten und nur eines mit leichtem Schlagen der Vorderläufe reagierte, waren die toxischen Auswirkungen bei den Kaninchen, die mit Xylit infundiert wurden, deutlicher. Ein Kaninchen starb schon während der Injektion, drei zeigten wildes Schlagen der Extremitäten und krampfartige Bewegung am ganzen Körper, während die restlichen keine Symptome zeigten. Starke EEG-Veränderungen traten vermehrt bei den mit Xylit vorinfundierten Kaninchen auf, während sie bei den mit Lipofundin behandelten vergleichsweise weniger stark ausgeprägt waren (Abb. 2).

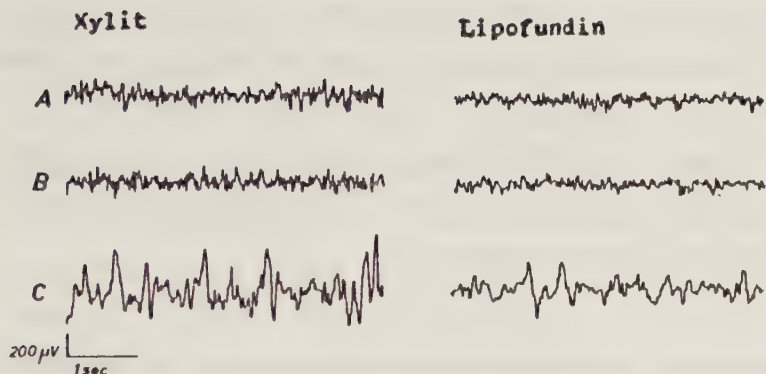


Abb. 2: Kaninchen-EEG vor (A), 14 min nach Infusionsbeginn mit Xylit oder Lipofundin (1 ml/min) (B), und 5 min nach Chlorpromazin-Injektion (25 mg/kg), d.h. 20 min nach Beginn der Infusion (C).

Da sich nach Chlorpromazin-Injektion von 25 mg/kg nur Unterschiede im Verhalten, nicht jedoch in der Überlebensrate zwischen den mit Lipofundin oder Xylit behandelten Tieren zeigten, wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Chlorpromazin-Dosis auf 30 mg/kg erhöht. In diesem Fall starben alle mit Xylit infundierten Kaninchen gegen Ende oder kurz nach

der Chlorpromazin-Injektion (n=6), während alle 7 mit Lipofundin infundierten Kaninchen wenigstens 2 Stunden überlebten (Tab. 2). 3 der mit Lipofundin behandelten Tiere schlugen wild um sich, trommelten mit den Vorderläufen und zitterten am ganzen Körper; 2 von diesen 3 Kaninchen starben nach 2 Stunden. Die restlichen 4 Kaninchen allerdings zeigten keinerlei auffällige Reaktionen. Die beobachteten Todesraten in den beiden Gruppen nach Injektion von 30 mg/kg Chlorpromazin sind statistisch signifikant bzw. bei Beurteilung 3 Stunden nach Versuchsende statistisch auffällig (Exakter Fisher-Test).

Tabelle 2: Überleben von Kaninchen nach einer toxischen Chlorpromazin-Dosis.

Die Tiere erhielten eine Dauerinfusion (i.v.) von Lipofundin oder Xylit (1ml/min) bis maximal 50 ml. 15 min nach Beginn der Infusion wurde Chlorpromazin i.v. injiziert.

Infusion	25 mg/kg Chlorpromazin		30 mg/kg Chlorpromazin	
	Anzahl d. Tiere überlebt	tot	Anzahl d. Tiere überlebt	tot
--	0	6	--	--
Lipofundin	7	0	7 ⁺	0
Xylit	6	1	0	6 ⁺⁺

+ = Zwei Kaninchen starben 2 bzw. 3 Stunden nach Chlorpromazin-Injektion

++ = spätestens 2 Minuten nach Injektionsbeginn gestorben

3.3. Wirkung von Lipofundin auf die Temperaturerniedrigung an Ratten nach Chlorpromazin-Applikation

Die an den Kaninchen durchgeführten Versuche zeigten eindeutig einen biologisch relevanten Effekt einer Fettemulsion auf die Chlorpromazin-Wirkung. Es schien daher nicht uninteressant, die Beeinflussung der Chlorpromazin-Wirkung durch eine Fettemulsion an einem weiteren Modell zu zeigen. Eine bekannte Nebenwirkung von Chlorpromazin ist die Hypothermie. Da diese bei Kaninchen jedoch trotz hoher Chlorpromazin-Dosis nur in einem geringen Maße auftritt, wurden für diese Versuche Ratten verwendet, bei denen die Temperaturerniedrigung besonders gut ausgeprägt ist. Es wurde versucht, die durch Chlorpromazin an Ratten hervorgerufene Hypothermie durch Applikation einer Fettemulsion zu beeinflussen. Als Kontrolle dienten jeweils Tiere, die unter sonst gleichen Bedingungen anstelle von Lipofundin die entsprechende Menge Xylit erhielten.

Chlorpromazin 20mg/kg i.p.; Lipofundin gleichzeitig

Nach i.p. Injektion von 20mg/kg Chlorpromazin und gleichzeitiger i.v. Lipofundin-Injektion zeigte sich kein Unterschied im Temperaturverlauf gegenüber den Kontrolltieren; allenfalls zeigte sich bei den mit Lipofundin behandelten Tieren ein Trend zu einem stärkeren maximalen Temperaturabfall nach ungefähr drei Stunden (Abb. 3).

Es schien aber nicht ausgeschlossen, daß die gewählte Versuchsanordnung nicht geeignet war, eine Wirkung des Lipofundin auf

die Temperaturerniedrigung durch Chlorpromazin zu demonstrieren, weil bei dem starken initialen Temperaturabfall eine Lipofundin-Wirkung - falls vorhanden - sich nur wenig auswirken könnte. Daher wurde in den beiden nachfolgenden Versuchen Lipofundin 2 bzw. 3 Stunden nach i.p. Applikation von 20 mg/kg Chlorpromazin injiziert. Doch zeigten sich auch in diesen Fällen keine signifikanten Unterschiede im Temperaturverlauf gegenüber den Kontrolltieren; außerdem schwankten die individuellen Temperaturabfälle sehr stark (Abb. 4 u.5).

Chlorpromazin 15 mg/kg i.p.; Lipofundin 2 Stunden später

Daß sich bei der obigen Versuchsanordnung kein Effekt zeigte, könnte darauf zurückzuführen sein, daß die Chlorpromazin-Dosis im Verhältnis zur applizierten Fettmenge zu groß war. Da aus praktischen Gründen eine Erhöhung des injizierten Lipofundinvolumens nicht sinnvoll erschien, wurde die Chlorpromazin-Dosis auf 15 mg/kg reduziert. Wie aus Abb. 6 ersichtlich ist, führte jedoch auch diese Variation zu keinem Unterschied im Temperaturverlauf zwischen den mit Lipofundin oder Xylit behandelten Tieren.

Chlorpromazin 10 mg/kg i.v.; Lipofundin 2 Stunden später

Es schien möglich, daß sich bei einer weiteren Reduzierung der Chlorpromazin-Dosis auf 10 mg/kg vielleicht ein Effekt zeigen ließe und außerdem sollte die möglicherweise individuell unterschiedliche Resorption von Chlorpromazin durch i.p. Injektion

ausgeschlossen werden. Deshalb wurde Chlorpromazin i.v. gegeben. Dieses Vorgehen erschien insofern gerechtfertigt, als sich nach Untersuchungen von CURRY et al. (1970) der mittlere zeitliche Verlauf der Plasmaspiegel bei gleicher Dosis nach i.v. oder i.p. Injektion nicht wesentlich unterscheidet, aber die Schwankungsbreite der Mittelwerte bei i.v. Gabe geringer ist. Jedoch führte auch diese Versuchsanordnung zu keiner Beeinflussung der Temperaturkurve nach Chlorpromazin durch Lipofundin, wenn auch die Schwankungen der Einzelwerte geringer waren als nach i.p. Applikation von Chlorpromazin (Abb. 7).

Chlorpromazin 5 mg/kg i.v.; Lipofundin gleichzeitig und
2 Stunden später

Bei gleicher Versuchsanordnung trat auch bei nochmaliger Reduzierung der Chlorpromazin-Dosis auf 5 mg/kg keine Veränderung des Temperaturverlaufs durch Lipofundin auf, gleichgültig ob es 2 Stunden nach oder gleichzeitig mit Chlorpromazin appliziert wurde. Wie aus Abb. 8 u.9 ersichtlich ist, wurden die Schwankungen der Einzelwerte zwar noch geringer, aber sie waren noch immer zu groß, so daß mit dieser Versuchsanordnung keine Aussage darüber gemacht werden kann, ob eine Fettemulsion einen Einfluß auf die Temperaturerniedrigung nach Chlorpromazin hat.

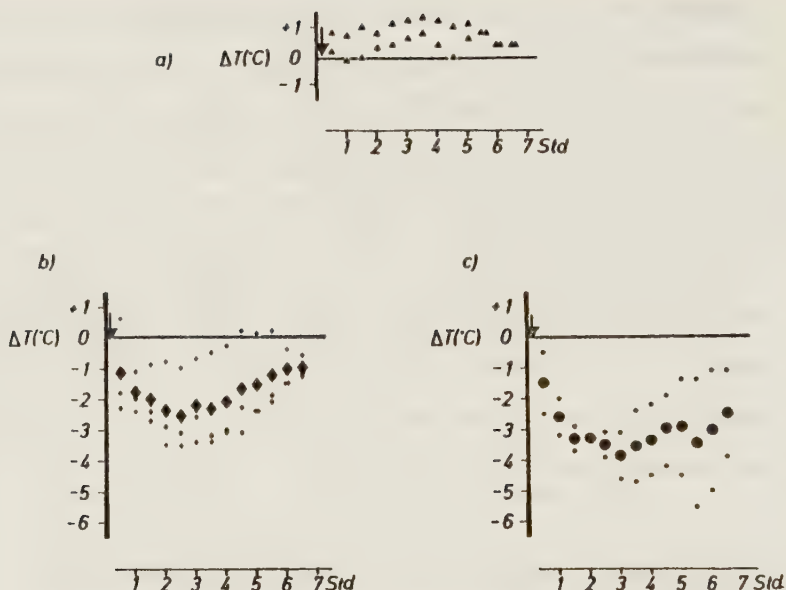


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 20 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion. Lipofundin bzw. Xylit wurde direkt nach Chlorpromazin injiziert ($\downarrow$).

a) Kontrollen

▲ - Meßwerte
10 ml 0,9% NaCl/kg i.p. und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

b) Chlorpromazin und Xylit

• - Meßwerte; ◆ - Mittelwerte
20 mg Chlorpromazin/kg i.p.
und
22,5 ml Xylit/kg i.v.

c) Chlorpromazin und Lipofundin

• - Meßwerte; ● - Mittelwerte
20 mg Chlorpromazin/kg i.p.
und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

ΔT : Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur 60 und 30 min vor Versuchsbeginn (s.Tab.3).

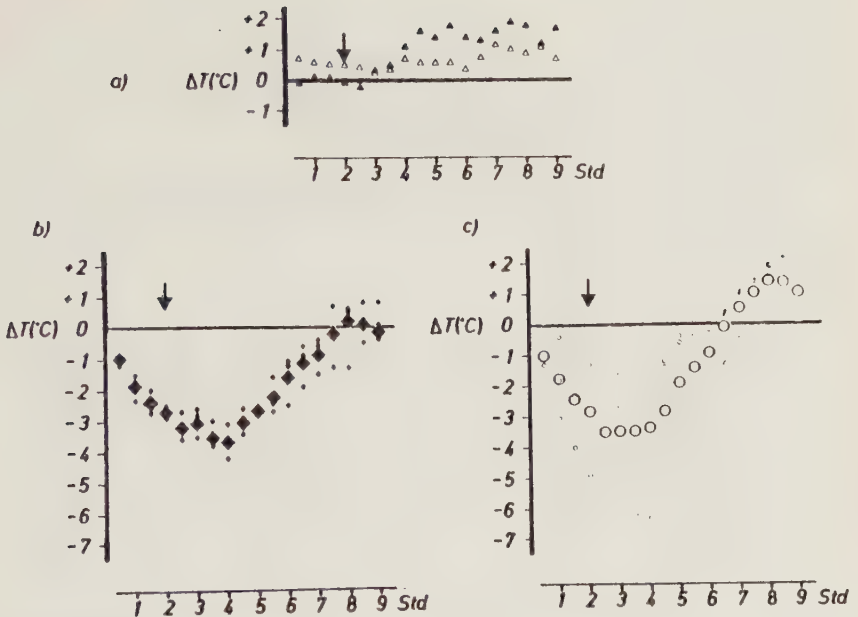


Abb.4: Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 20 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion. Lipofundin bzw. Xylit wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert ($\downarrow$).

a) Kontrollen

▲ = Meßwerte
10 ml 0,9% NaCl/kg i.p. und
22,5 ml Xylit/kg i.v.

▲ = Meßwerte
10 ml 0,9% NaCl/kg i.p. und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

b) Chlorpromazin und Xylit

● = Meßwerte; ◆ = Mittelwerte
20 mg Chlorpromazin/kg i.p.
und
22,5 ml Xylit/kg i.v.

c) Chlorpromazin und Lipofundin

○ = Meßwerte; ○ = Mittelwerte
20 mg Chlorpromazin/kg i.p.
und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

ΔT : Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur 60 und 30 min vor Versuchsbeginn (s.Tab.4).

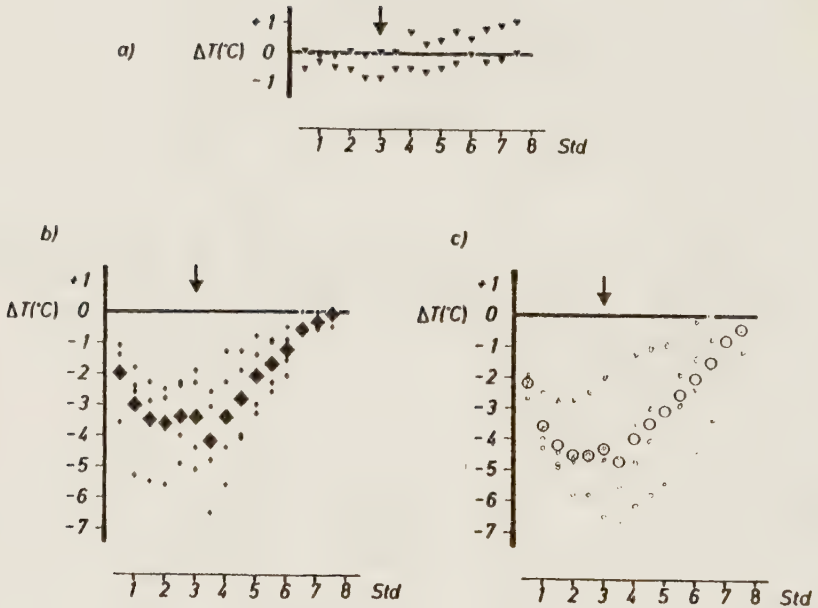


Abb.5: Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 20 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion. Lipofundin bzw. Xylit wurde 3 Stunden nach Chlorpromazin injiziert ($\downarrow$).

a) Kontrollen

- ▼ - Meßwerte
 10 ml 0,9% NaCl/kg i.p. und
 22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

b) Chlorpromazin und Xylit

- ♦ - Meßwerte; ◆ - Mittelwerte
 20 mg Chlorpromazin/kg i.p.
 und
 22,5 ml Xylit/kg i.v.

c) Chlorpromazin und Lipofundin

- ◊ - Meßwerte; ○ - Mittelwerte
 20 mg Chlorpromazin/kg i.p.
 und
 22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

ΔT : Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur 60 und 30 min vor Versuchsbeginn (s.Tab.5).

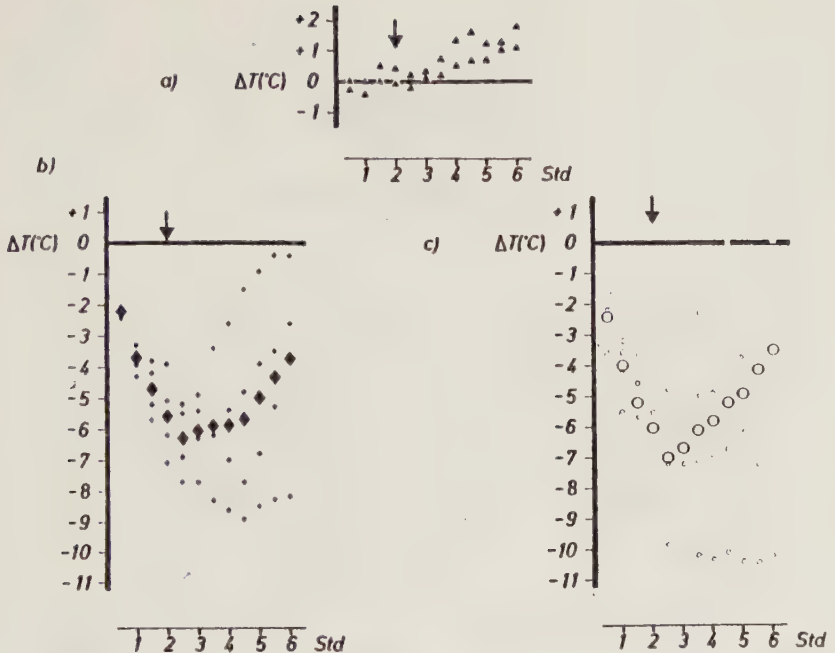


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 15 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion. Lipofundin bzw. Xylit wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert ($\downarrow$).

a) Kontrollen

$\blacktriangle$ = Meßwerte
10 ml 0,9% NaCl/kg i.p. und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

b) Chlorpromazin und Xylit

$\blacklozenge$ = Meßwerte; $\blacklozenge$ = Mittelwerte
15 mg Chlorpromazin/kg i.p.
und
22,5 ml Xylit/kg i.v.

c) Chlorpromazin und Lipofundin

$\circ$ = Meßwerte; $\circ$ = Mittelwerte
15 mg Chlorpromazin/kg i.p.
und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

ΔT : Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur 60 und 30 min vor Versuchsbeginn (s.Tab.6).

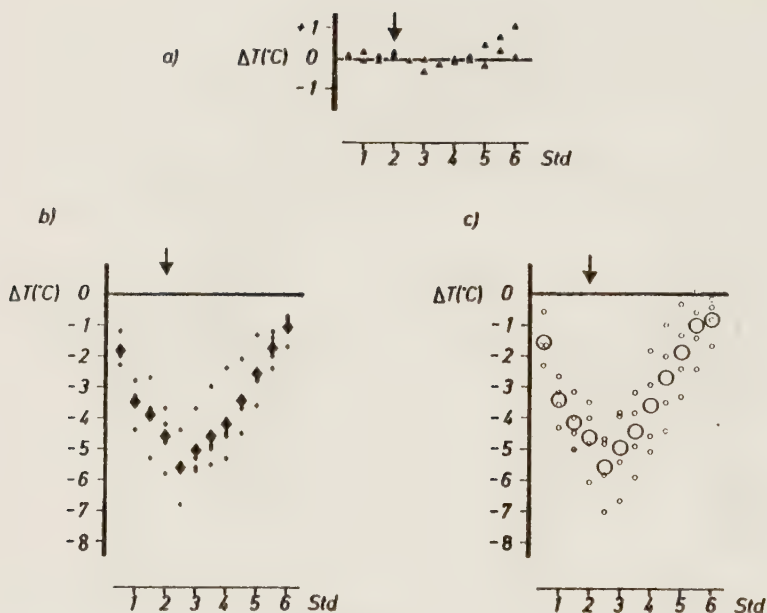


Abb.7: Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 10 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion. Lipofundin bzw. Xylit wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert (↓).

a) Kontrollen

▲ - Meßwerte
10 ml 0,9% NaCl/kg i.v. und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

b) Chlorpromazin und Xylit

♦ - Meßwerte; ◆ - Mittelwerte
10 mg Chlorpromazin/kg i.v.
und
22,5 ml Xylit/kg i.v.

c) Chlorpromazin und Lipofundin

○ - Meßwerte; ○ - Mittelwerte
10 mg Chlorpromazin/kg i.v.
und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

ΔT: Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur 60 und 30 min vor Versuchsbeginn (s.Tab.7).

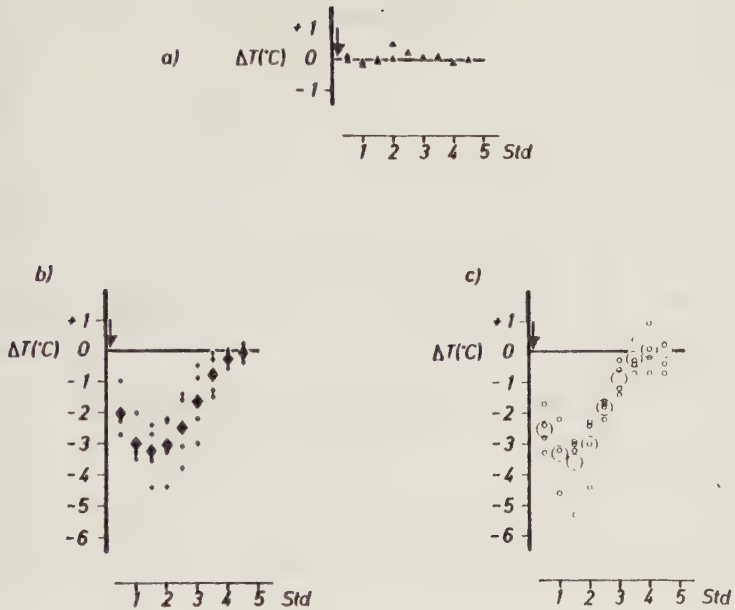


Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 5 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion. Lipofundin bzw. Xylit wurde direkt nach Chlorpromazin injiziert ($\downarrow$).

a) Kontrollen

▲ = Meßwerte
10 ml 0,9% NaCl/kg i.v. und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

b) Chlorpromazin und Xylit

♦ = Meßwerte; ◆ = Mittelwerte
5 mg Chlorpromazin/kg i.v.
und
22,5 ml Xylit/kg i.v.

c) Chlorpromazin und Lipofundin

○ = Meßwerte; ○ = Mittelwerte
5 mg Chlorpromazin/kg i.v.
und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

ΔT : Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur 60 und 30 min vor Versuchsbeginn (s. Tab. 8).

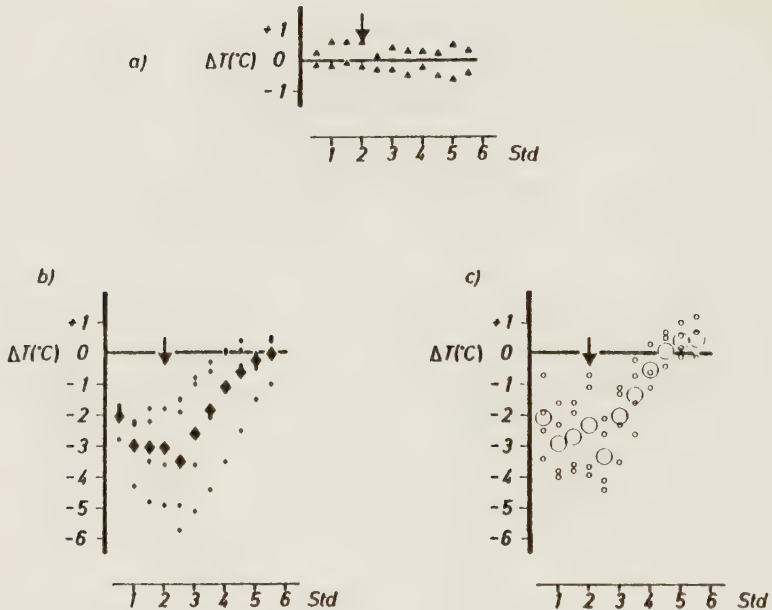


Abb.9: Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 5 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion. Lipofundin bzw. Xylit wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert (↓).

a) Kontrollen

- ▲ - Meßwerte
10 ml 0,9% NaCl/kg i.v. und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

b) Chlorpromazin und Xylit

- ♦ - Meßwerte; ◆ - Mittelwerte
5 mg Chlorpromazin/kg i.v.
und
22,5 ml Xylit/kg i.v.

c) Chlorpromazin und Lipofundin

- - Meßwerte; ○ - Mittelwerte
5 mg Chlorpromazin/kg i.v.
und
22,5 ml Lipofundin/kg i.v.

ΔT: Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur 60 und 30 min vor Versuchsbeginn (S.Tab.9).

Tabelle 3a

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 20 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Xylit-Injektion (22,5 ml/kg). Xylit wurde direkt nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stdtn)	1. Tier		2. Tier		3. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	37,4		37,1		37,0	
-0,5	37,6		36,9		36,9	
Versuchs- beginn	37,5		37,0		36,9	
	(T _M)		(T _M)		(T _M)	
0,5	35,7	-1,8	34,7	-2,3	37,5	+0,6
1	35,5	-2,0	34,6	-2,4	35,8	-1,1
1,5	35,1	-2,4	34,3	-2,7	36,0	-0,9
2	34,0	-3,5	34,1	-2,9	36,1	-0,8
2,5	34,0	-3,5	33,9	-3,1	35,9	-1,0
3	34,9	-2,6	33,6	-3,4	36,2	-0,7
3,5	34,3	-3,2	33,6	-3,4	36,4	-0,5
4	34,5	-3,0	33,9	-3,1	36,6	-0,3
4,5	35,2	-2,3	33,9	-3,1	37,1	+0,2
5	35,1	-2,4	34,6	-2,4	37,0	+0,1
5,5	35,6	-1,9	34,9	-2,1	37,1	+0,2
6	36,0	-1,5	35,5	-1,5	36,5	-0,4
6,5	36,2	-1,3	35,8	-1,2	36,3	-0,6

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 3b

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 20 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde direkt nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stdtn)	1. Tier		2. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	37,8		35,8	
-0,5	37,9		36,1	
Versuchs- beginn	37,9 (T_M)		35,9 (T_M)	
0,5	35,4	-2,5	35,4	-0,5
1	34,7	-3,2	33,9	-2,0
1,5	34,2	-3,7	33,0	-2,9
2	34,7	-3,2	32,5	-3,4
2,5	34,8	-3,1	32,0	-3,9
3	34,8	-3,1	31,3	-4,6
3,5	35,5	-2,4	31,1	-4,8
4	33,7	-2,2	31,4	-4,5
4,5	36,0	-1,9	31,7	-4,2
5	36,5	-1,4	31,4	-4,5
5,5	36,5	-1,4	30,4	-5,5
6	36,8	-1,1	30,9	-5,0
6,5	36,8	-1,1	32,0	-3,9

t = Versuchszeit

T = gemessene Rektaltemperatur

 T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn $\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 30

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 10 ml 0,9% NaCl/kg und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde direkt nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdh)	<u>1. Tier</u>		<u>2. Tier</u>	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	36,4		36,8	
-0,5	36,1		36,8	
Versuchs-	36,2		36,8	
beginn	(T _M)		(T _M)	
0,5	37,0	+0,8	37,0	+0,2
1	36,9	+0,7	36,7	-0,1
1,5	37,0	+0,8	36,8	0
2	37,0	+0,8	37,1	+0,3
2,5	37,3	+1,1	37,2	+0,4
3	37,4	+1,2	37,4	+0,6
3,5	37,5	+1,3	37,6	+0,8
4	37,4	+1,2	37,2	+0,4
4,5	37,2	+1,0	36,8	0
5	37,3	+1,1	37,4	+0,6
5,5	37,0	+0,8	37,6	+0,8
6	36,6	+0,4	37,2	+0,4
6,5	36,6	+0,4	37,2	+0,4

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 4a

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 20 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Xylit-Injektion (22,5 ml/kg). Xylit wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdn)	1. Tier		2. Tier		3. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	36,5		36,8		36,4	
-0,5	36,4		36,9		36,2	
Versuchs-	36,4		36,9		36,3	
beginn	(T _X)		(T _X)		(T _X)	
0,5	35,2	-1,2	36,0	-0,9	35,2	-1,1
1	34,1	-2,5	35,4	-1,5	34,5	-1,8
1,5	33,7	-2,7	34,4	-2,5	34,3	-2,0
2	33,5	-2,9	34,4	-2,5	33,7	-2,6
2,5	33,3	-3,1	34,2	-2,7	32,7	-3,6
3	33,6	-2,8	34,3	-2,6	32,8	-3,5
3,5	33,4	-3,0	33,3	-3,6	32,5	-3,8
4	33,3	-3,1	33,3	-3,6	32,1	-4,2
4,5	33,8	-2,6	33,7	-3,2	32,9	-3,4
5	33,8	-2,6	34,1	-2,8	33,7	-2,6
5,5	34,8	-1,6	34,2	-2,7	33,9	-2,4
6	35,3	-1,1	34,4	-2,5	35,1	-1,1
6,5	35,8	-0,6	35,0	-1,9	35,4	-0,9
7	36,0	-0,4	35,4	-1,5	35,7	-0,6
7,5	37,1	+0,7	35,6	-1,3	36,3	0
8	36,9	+0,5	35,6	-1,3	36,4	+0,1
8,5	37,2	+0,8	36,4	-0,5	36,3	0
9	37,2	+0,8	36,5	-0,4	36,4	+0,1

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 4b

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p.-Injektion von 20 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdtn)	1. Tier		2. Tier		3. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	36,0		36,2		35,6	
-0,5	36,2		36,3		35,8	
Versuchs-	36,1		36,3		35,7	
beginn	(T _M)		(T _M)		(T _M)	
0,5	34,3	-1,8	35,0	-1,3	35,8	+0,1
1	33,0	-3,1	34,5	-1,8	35,3	-0,4
1,5	32,1	-4,0	34,0	-2,3	34,7	-1,0
2	31,2	-4,9	34,2	-2,1	34,4	-1,3
2,5	30,0	-6,1	33,6	-2,7	34,1	-1,6
3	30,1	-6,0	33,6	-2,7	34,1	-1,6
3,5	29,9	-6,2	33,7	-2,6	34,2	-1,5
4	29,8	-6,3	34,3	-2,0	34,0	-1,7
4,5	30,3	-5,8	34,9	-1,4	34,5	-1,2
5	31,4	-4,7	35,9	-0,4	35,1	-0,6
5,5	32,2	-3,9	36,4	+0,1	35,3	-0,4
6	33,3	-2,8	36,5	+0,2	35,4	-0,3
6,5	34,8	-1,3	37,1	+0,8	36,0	+0,3
7	35,6	-0,5	37,5	+1,2	36,7	+1,0
7,5	36,5	+0,4	37,7	+1,4	37,1	+1,4
8	37,0	+0,9	37,9	+1,6	37,6	+1,9
8,5	36,6	+0,5	37,9	+1,6	37,8	+2,1
9	36,2	+0,1	37,5	+1,2	37,7	+2,0

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 4c

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 10 ml 0,9% NaCl/kg und i.v. Xylit- bzw. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Xylit- bzw. Lipofundin wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

mit Xylit behandeltes Tier		
t(Stdh)	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}\text{C})$
-1	36,1	
-0,5	36,0	
Versuchs- beginn	36,0 (T_M)	
0,5	36,7	+0,7
1	36,6	+0,6
1,5	36,5	+0,5
2	36,5	+0,5
2,5	36,4	+0,4
3	36,3	+0,3
3,5	36,4	+0,4
4	36,7	+0,7
4,5	36,6	+0,6
5	36,6	+0,6
5,5	36,6	+0,6
6	36,4	+0,4
6,5	36,8	+0,8
7	37,2	+1,2
7,5	37,0	+1,0
8	36,9	+0,9
8,5	37,1	+1,1
9	36,7	+0,7

mit Lipofundin behandeltes Tier		
t(Stdh)	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}\text{C})$
-1	36,3	
-0,5	36,5	
Versuchs- beginn	36,4 (T_M)	
0,5	36,3	-0,1
1	36,5	+0,1
1,5	36,5	+0,1
2	36,3	-0,1
2,5	36,2	-0,2
3	36,7	+0,3
3,5	36,9	+0,5
4	37,5	+1,1
4,5	38,0	+1,6
5	37,8	+1,4
5,5	38,2	+1,8
6	37,8	+1,4
6,5	37,7	+1,3
7	38,0	+1,6
7,5	38,3	+1,9
8	38,2	+1,8
8,5	37,6	+1,2
9	38,1	+1,7

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 5a

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p.-Injektion von 20 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Xylit-Injektion (22,5 ml/kg). Xylit wurde 3 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stdn)	1. Tier		2. Tier		3. Tier		4. Tier	
	T (°C)	ΔT (°C)	T (°C)	ΔT (°C)	T (°C)	ΔT (°C)	T (°C)	ΔT (°C)
-1	36,8		36,7		37,0		37,0	
-0,5	36,5		36,3		36,9		37,2	
Versuchs- beginn	36,6		36,5		36,9		37,1	
	(T _M)		(T _M)		(T _M)		(T _M)	
0,5	34,7	-1,9	35,4	-1,1	35,5	-1,4	33,5	-3,6
1	34,0	-2,6	34,7	-1,8	34,5	-2,4	31,8	-5,3
1,5	33,2	-3,4	34,2	-2,3	34,0	-2,9	31,6	-5,5
2	33,0	-3,6	34,0	-2,5	34,1	-2,8	31,5	-5,6
2,5	32,6	-4,0	34,2	-2,3	34,5	-2,4	32,2	-4,9
3	32,2	-4,4	34,6	-1,9	34,6	-2,3	32,0	-5,1
3,5	31,8	-4,8	33,4	-3,1	34,3	-2,6	30,6	-6,5
4	32,2	-4,4	34,2	-2,3	35,6	-1,3	31,5	-5,6
4,5	32,6	-4,0	34,6	-1,9	35,6	-1,3	33,0	-4,1
5	33,6	-3,0	35,1	-1,4	36,1	-0,8	33,8	-3,3
5,5	34,0	-2,6	35,5	-1,0	36,0	-0,9	34,8	-2,3
6	35,0	-1,6	36,0	-0,5	36,0	-0,9	35,0	-2,1
6,5	35,9	-0,7	36,5	0	36,2	-0,7	36,3	-0,8
7	36,3	-0,4	36,5	0	36,4	-0,5	36,5	-0,6
7,5	36,6	0	36,6	+0,1	36,4	-0,5	37,0	-0,1

t = Versuchszeit
T = Gemessene Rektaltemperatur
T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn
 $\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 5b

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 20 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde 3 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stdtn)	1. Tier		2. Tier		3. Tier		4. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	37,4		36,8		36,8		37,0	
-0,5	37,3		36,9		36,7		36,8	
Versuchs-	37,3		36,9		36,8		36,9	
beginn	(T _M)		(T _M)		(T _M)		(T _M)	
0,5	34,6	-2,7	35,0	-1,9	34,5	-2,3	34,8	-2,1
1	33,0	-4,3	34,4	-2,5	33,1	-3,7	32,9	-4,0
1,5	32,4	-4,9	34,1	-2,8	32,0	-4,8	32,5	-4,4
2	32,5	-4,8	34,1	-2,8	31,0	-5,8	32,2	-4,7
2,5	32,8	-4,5	34,4	-2,5	30,5	-6,3	32,2	-4,7
3	33,0	-4,3	34,9	-2,0	30,3	-6,5	32,2	-4,7
3,5	32,7	-4,6	34,8	-2,1	30,1	-6,7	31,4	-5,5
4	33,7	-3,6	35,6	-1,3	30,6	-6,2	32,1	-4,8
4,5	34,3	-3,0	35,8	-1,1	31,0	-5,8	32,8	-4,1
5	34,8	-2,5	35,9	-1,0	31,4	-5,4	33,2	-3,7
5,5	35,4	-1,9	36,4	-0,5	31,6	-5,2	34,0	-2,9
6	35,9	-1,4	36,7	-0,2	32,3	-4,5	34,5	-2,4
6,5	36,5	-0,8	36,9	0	33,4	-3,4	35,1	-1,8
7	36,7	-0,6	37,2	+0,3	34,6	-2,2	36,0	-0,9
7,5	36,9	-0,4	37,2	+0,3	35,6	-1,2	36,3	-0,6

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 5c

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p.-Injektion von 10 ml 0,9% NaCl/kg und i.v.lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde 3 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdn)	1. Mier		2. Mier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	37,2		37,7	
-0,5	37,1		37,8	
Versuchs- beginn	37,1		37,8	
	(T_M)		(T_M)	
0,5	37,2	+0,1	37,3	-0,5
1	37,0	-0,1	37,5	-0,3
1,5	37,0	-0,1	37,4	-0,4
2	37,2	+0,1	37,3	-0,5
2,5	37,0	-0,1	37,0	-0,2
3	37,2	+0,1	37,0	-0,2
3,5	37,2	+0,1	37,3	-0,5
4	37,8	+0,7	37,3	-0,5
4,5	37,4	+0,3	37,2	-0,6
5	37,5	+0,4	37,3	-0,5
5,5	37,8	+0,7	37,5	-0,3
6	37,6	+0,5	37,8	0
6,5	37,9	+0,8	37,5	-0,3
7	38,0	+0,9	37,6	-0,2
7,5	38,2	+1,1	37,9	+0,1

t = Versuchszeit

T = gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 6a

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p.-Injektion von 15 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Xylit-Injektion (22,5 ml/kg). Xylit wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stün)	1. Tier		2. Tier		3. Tier		4. Tier	
	T (°C)	$\Delta T (°C)$	T (°C)	$\Delta T (°C)$	T (°C)	$\Delta T (°C)$	T (°C)	$\Delta T (°C)$
-1	37,2		36,5		36,6		35,9	
-0,5	36,9		36,8		36,6		36,3	
Versuchs- beginn	37,1		36,7		36,7		36,2	
	(T_M)		(T_M)		(T_M)		(T_M)	
0,5	34,7	-2,4	34,6		34,6		34,0	-2,2
1	33,3	-3,9	33,1	-2,1	32,4	-2,1	32,9	-3,3
1,5	31,9	-5,2	32,9	-3,6	31,0	-3,8	32,0	-4,2
2	30,9	-6,2	32,8	-3,9	29,6	-7,1	31,1	-5,1
2,5	30,2	-6,9	31,5	-5,2	29,0	-7,7	30,7	-5,5
3	30,8	-6,3	31,8	-4,9	29,0	-7,7	30,8	-5,4
3,5	31,3	-5,8	33,3	-3,4	28,4	-8,3	30,0	-6,3
4	31,7	-5,4	34,1	-2,6	28,1	-8,6	29,2	-7,0
4,5	32,3	-4,8	35,2	-1,5	27,8	-8,9	28,5	-7,7
5	33,2	-3,9	35,8	-0,9	28,2	-8,5	29,4	-6,8
5,5	33,6	-3,5	36,3	-0,4	28,4	-8,3	30,9	-5,3
6	34,5	-2,6	36,3	-0,4	28,5	-8,2	32,4	-3,8

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 6b

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p. Injektion von 15 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stdh)	1. Tier		2. Tier		3. Tier		4. Tier	
	T (°C)	ΔT (°C)	T (°C)	ΔT (°C)	T (°C)	ΔT (°C)	T (°C)	ΔT (°C)
-1	36,8		36,8		36,7		35,9	
-0,5	36,9		37,4		37,1		36,2	
Versuchs- beginn	36,9 (T_M)		37,1 (T_M)		36,9 (T_M)		36,1 (T_M)	
0,5	34,7	-2,2	33,5	-3,6	34,8	-2,1	34,4	-1,7
1	33,7	-3,2	31,6	-5,5	32,7	-4,2	32,5	-3,6
1,5	33,2	-3,7	30,3	-6,8	31,2	-5,7	31,5	-4,6
2	32,8	-4,1	29,0	-8,1	30,4	-6,5	30,6	-5,5
2,5	32,1	-4,8	27,3	-9,8	29,7	-7,3	29,9	-6,2
3	33,2	-3,7	26,8	-10,3	29,7	-7,2	30,4	-5,7
3,5	34,6	-2,3	26,9	-10,2	29,8	-7,1	31,1	-5,0
4	35,8	-1,1	26,8	-10,3	29,9	-7,0	31,2	-4,9
4,5	36,9	0	27,0	-10,1	30,2	-6,7	32,0	-4,1
5	37,5	+0,6	26,7	-10,4	30,8	-6,1	32,5	-3,6
5,5	37,5	+0,6	26,7	-10,4	32,3	-4,6	33,9	-2,2
6	36,9	0	26,9	-10,2	33,8	-3,1	35,5	-0,6

t = Versuchszeit

T = gemessene Rektaltemperatur

 T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn $\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 6c

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.p.-Injektion von 10 ml 0,9% NaCl/kg und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdh)	1. Tier		2. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	36,5		37,0	
-0,5	36,5		37,2	
Versuchs-	36,5		37,1	
beginn	(T _M)		(T _M)	
0,5	36,2	-0,3	37,1	0
1	36,5	0	36,7	-0,4
1,5	37,0	+0,5	37,1	0
2	36,9	+0,4	37,0	-0,1
2,5	36,5	-0,2	37,3	+0,2
3	36,8	+0,3	37,2	+0,1
3,5	37,2	+0,7	37,3	+0,2
4	37,8	+1,3	37,6	+0,5
4,5	38,1	+1,6	37,8	+0,7
5	37,7	+1,2	37,8	+0,7
5,5	37,8	+1,3	38,1	+1,0
6	38,3	+1,8	38,2	+1,1

t = Versuchszeit

T = gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 7a

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 10 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Xylit-Injektion (22,5 ml/kg). Xylit wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdtn)	1. Tier		2. Tier		3. Tier		4. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	36,8		36,4		37,4		37,6	
-0,5	37,1		36,7		37,1		37,2	
Versuchs-	37,0		36,6		37,2		37,4	
beginn	(T_M)		(T_M)		(T_M)		(T_M)	
0,5	35,0	-2,0	35,4	-1,2	34,9	-2,3	35,5	-1,9
1	33,6	-3,4	33,3	-3,3	32,8	-4,4	34,6	-2,8
1,5	33,3	-3,7	32,6	-4,0	31,9	-5,3	34,7	-2,7
2	32,8	-4,2	31,8	-4,8	31,4	-5,8	33,7	-3,7
2,5	31,4	-5,6	30,9	-5,7	30,5	-6,7	33,0	-4,4
3	31,4	-5,6	31,3	-5,3	31,5	-5,7	33,7	-3,7
3,5	32,0	-5,0	31,7	-4,9	31,7	-5,5	34,4	-3,0
4	32,4	-4,6	32,1	-4,5	31,9	-5,3	35,0	-2,4
4,5	33,3	-3,7	33,1	-3,5	32,7	-4,5	35,3	-2,1
5	34,2	-2,8	34,0	-2,6	33,6	-3,6	36,1	-1,3
5,5	35,0	-2,0	35,2	-1,4	34,8	-2,4	36,2	-1,1
6	36,0	-1,0	35,9	-0,7	35,5	-1,7	36,6	-0,8

t = Versuchszeit

T = gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 7b

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 10 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stdtn)	1. Tier		2. Tier		3. Tier		4. Tier	
	T (°C)	ΔT (°C)	T (°C)	ΔT (°C)	T (°C)	ΔT (°C)	T (°C)	ΔT (°C)
-1	36,8		36,5		36,8		37,1	
-0,5	36,8		36,9		36,9		37,3	
Versuchs-	36,8		36,7		36,9		37,2	
beginn	(T _M)		(T _M)		(T _M)		(T _M)	
0,5	35,1	-1,7	36,1	-0,6	34,6	-2,3	35,5	-1,7
1	33,2	-3,6	34,0	-2,7	32,6	-4,3	34,0	-3,2
1,5	32,3	-4,5	33,5	-3,2	31,9	-5,0	33,2	-4,0
2	32,0	-4,8	33,2	-3,5	30,8	-6,1	33,2	-4,0
2,5	31,0	-5,8	31,9	-4,8	29,9	-7,0	32,5	-4,7
3	31,4	-5,4	32,9	-3,8	30,2	-6,7	33,5	-3,9
3,5	31,9	-4,9	32,9	-3,8	31,0	-5,9	34,0	-3,2
4	32,2	-4,6	33,8	-2,9	31,8	-5,1	35,4	-1,8
4,5	33,3	-3,5	34,7	-2,0	32,5	-4,4	36,2	-1,0
5	34,4	-2,4	35,4	-1,3	33,6	-3,3	36,9	-0,3
5,5	35,4	-1,4	36,1	-0,6	34,5	-2,4	37,3	+0,1
6	36,0	-0,8	36,2	-0,5	35,2	-1,7	37,0	-0,2

t = Versuchszeit

T = gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 7 c

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 10 ml 0,9% NaCl/kg und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdtn)	1. Tier		2. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	37,1		36,7	
-0,5	37,5		36,7	
Versuchs- beginn	37,3 (T_M)		36,7 (T_M)	
0,5	37,4	+0,1	36,7	0
1	37,5	+0,2	36,6	-0,1
1,5	37,4	+0,1	36,6	-0,1
2	37,4	+0,1	36,9	+0,2
2,5	37,2	-0,1	36,6	-0,1
3	36,9	-0,4	36,7	0
3,5	37,1	-0,2	36,5	-0,2
4	37,2	-0,1	36,7	0
4,5	37,2	-0,1	36,8	+0,1
5	37,1	-0,2	37,1	+0,4
5,5	37,5	+0,2	37,4	+0,7
6	37,4	+0,1	37,8	+1,1

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 8a

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 5 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Xylit-Injektion (22,5 ml/kg). Xylit wurde direkt nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stdh)	<u>1. Tier</u>		<u>2. Tier</u>		<u>3. Tier</u>		<u>4. Tier</u>	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	36,8		36,4		36,5		36,3	
-0,5	36,4		36,5		36,5		35,6	
Versuchs- beginn	36,6		36,4		36,5		36,0	
	(T_M)		(T_M)		(T_M)		(T_M)	
0,5	33,9	-2,7	34,1	-2,3	34,5	-2,2	35,0	-1,0
1	33,1	-3,5	33,2	-3,2	33,2	-3,3	34,0	-2,0
1,5	33,0	-3,6	33,7	-2,7	32,1	-4,4	33,6	-2,4
2	33,3	-3,3	34,2	-2,2	32,1	-4,4	33,7	-2,3
2,5	33,5	-3,1	35,0	-1,4	32,7	-3,8	34,4	-1,6
3	34,4	-2,2	35,9	-0,5	33,5	-3,0	35,1	-0,9
3,5	35,3	-1,3	36,3	-0,1	35,0	-1,5	35,7	-0,3
4	36,5	-0,1	36,4	0	35,9	-0,6	35,6	-0,4
4,5	36,8	+0,2	36,2	-0,2	35,1	-0,4	35,9	-0,1

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 8b

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v.-Injektion von 5 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde direkt nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdn)	<u>1. Tier</u>		<u>2. Tier</u>		<u>3. Tier</u>		<u>4. Tier</u>	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	36,7		36,6		36,5		36,7	
-0,5	36,8		36,0		36,5		36,5	
Versuchs-	36,7		36,3		36,5		36,6	
beginn	(T_M)		(T_M)		(T_M)		(T_M)	
0,5	33,4	-3,3	33,5	-2,8	34,1	-2,4	34,9	-1,7
1	32,1	-4,6	33,1	-3,2	33,3	-3,2	34,4	-2,2
1,5	31,4	-5,3	33,1	-3,2	33,5	-3,0	33,7	-2,9
2	32,3	-4,4	34,0	-2,3	33,5	-3,0	34,2	-2,4
2,5	34,5	-2,2	34,7	-1,6	34,9	-1,6	34,8	-1,8
3	35,3	-0,7	35,7	-0,6	36,2	-0,3	35,4	-1,2
3,5	36,0	-0,7	36,0	-0,3	36,9	+0,4	36,2	-0,4
4	36,0	-0,7	36,1	-0,2	37,4	+0,9	36,7	+0,1
4,5	36,0	-0,7	35,9	-0,4	37,4	+0,9	36,8	+0,2

t = Versuchszeit

T = gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 8c

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 10 ml 0,9% NaCl/kg und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde direkt nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdn)	1. Tier		2. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	37,2		36,4	
0,5	37,5		35,6	
Versuchs-	37,3		36,0	
beginn	(T_M)		(T_M)	
0,5	37,2	-0,1	36,1	+0,1
1	37,2	-0,1	35,8	-0,2
1,5	37,2	-0,1	36,0	0
2	37,3	0	36,5	+0,5
2,5	37,5	+0,2		
3	37,4	+0,1		
3,5	37,4	+0,1		
4	37,2	-0,1		
4,5	37,3	0		

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 9a

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 5 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Xylit-Injektion (22,5 ml/kg). Xylit wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stdtn)	1. Tier		2. Tier		3. Tier		4. Tier	
	T (°C)	$\Delta T (°C)$	T (°C)	$\Delta T (°C)$	T (°C)	$\Delta T (°C)$	T (°C)	$\Delta T (°C)$
-1	36,5		37,0		35,9		36,9	
-0,5	36,7		37,0		36,3		37,1	
Versuchsbeginn	36,6		37,0		36,1		37,0	
	(T _M)		(T _M)		(T _M)		(T _M)	
0,5	34,9	-1,7	34,9	-2,1	34,3	-1,8	34,2	-2,8
1	33,5	-3,1	34,7	-2,3	33,9	-2,2	32,7	-4,3
1,5	33,1	-3,5	35,2	-1,8	33,9	-2,2	32,2	-4,8
2	33,0	-3,6	35,2	-1,8	34,3	-1,8	32,1	-4,9
2,5	31,7	-4,9	35,1	-1,9	34,6	-1,5	31,3	-5,7
3	33,0	-3,6	36,2	-0,8	35,1	-1,0	31,9	-5,1
3,5	34,6	-2,0	36,7	-0,3	35,5	-0,6	32,6	-4,4
4	35,5	-1,1	37,0	0	36,2	+0,1	33,5	-3,5
4,5	36,2	-0,4	37,1	+0,1	36,5	+0,4	34,5	-2,5
5	36,6	0	37,0	0	36,6	+0,5	35,5	-1,5
5,5	37,1	+0,5	37,0	0	36,5	+0,4	36,0	-1,0

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 9b

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v.-Injektion von 5 mg/kg Chlorpromazin und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t(Stdh)	1. Tier		2. Tier		3. Tier		4. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	36,5		36,8		37,1		36,8	
-0,5	36,9		36,9		37,4		37,1	
Versuchs-	36,7		36,9		37,3		37,0	
beginn	(T_M)		(T_M)		(T_M)		(T_M)	
0,5	33,3	-3,4	36,2	-0,7	35,4	-1,9	34,5	-2,5
1	32,7	-4,0	35,3	-1,6	35,0	-2,3	33,2	-3,8
1,5	32,9	-3,8	35,3	-1,6	35,4	-1,9	33,4	-3,6
2	33,0	-3,7	35,9	-1,0	36,6	-0,7	33,1	-3,9
2,5	32,3	-4,4	34,8	-2,1	34,7	-2,6	32,9	-4,1
3	33,2	-3,5	35,8	-1,1	36,0	-1,3	34,7	-2,3
3,5	34,1	-2,6	36,7	-0,2	36,5	-0,8	35,4	-1,6
4	35,6	-1,1	37,2	+0,3	36,7	-0,6	36,4	-0,6
4,5	37,4	+0,7	37,4	+0,5	36,9	-0,4	36,6	-0,4
5	37,7	+1,0	37,5	+0,6	37,2	-0,1	37,2	+0,2
5,5	37,9	+1,2	37,5	+0,6	37,2	-0,1	37,0	0

t = Versuchszeit

T = gemessene Rektaltemperatur

 T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn $\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

Tabelle 9c

Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur von Ratten nach i.v. Injektion von 10 ml 0,9% NaCl/kg und i.v. Lipofundin-Injektion (22,5 ml/kg). Lipofundin wurde 2 Stunden nach Chlorpromazin injiziert.

t (Stdtn)	1. Tier		2. Tier	
	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$	T(°C)	$\Delta T(^{\circ}C)$
-1	36,7		37,1	
-0,5	36,6		37,3	
Versuchs-	36,6		37,2	
beginn	(T _M)		(T _M)	
0,5	36,8	+0,2	37,0	-0,2
1	37,2	+0,6	37,0	-0,2
1,5	37,2	+0,6	37,1	-0,1
2	37,2	+0,6	37,0	-0,2
2,5	36,7	+0,1	36,9	-0,3
3	37,0	+0,4	36,9	-0,3
3,5	36,9	+0,3	36,7	-0,5
4	36,9	+0,3	36,9	-0,3
4,5	36,8	+0,2	36,7	-0,5
5	37,1	+0,5	36,6	-0,6
5,5	36,9	+0,3	36,8	-0,4

t = Versuchszeit

T = Gemessene Rektaltemperatur

T_M = Mittelwert der Rektaltemperatur aus zwei Messungen, 1 und 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn

$\Delta T = (T - T_M)$ = Differenz der Rektaltemperatur bezogen auf den Mittelwert der Rektaltemperatur (T_M)

4. DISKUSSION

Der prozentuale Anteil an freiem Chlorpromazin im Kaninchenblut mit 10^{-4} M Chlorpromazin betrug 2,05% (Tab. 1). Dieser Wert liegt um etwa 40% niedriger als der von HAHN et al. (1973) in einem künstlichen Blut mit gleicher Chlorpromazin-Konzentration bestimmte Anteil. Dieser Unterschied dürfte darauf zurückzuführen sein, daß im Kaninchenblut ein größerer Anteil an Erythrocyten (Hb: 36-38%) und eine höhere Eiweißkonzentration (5-8g%) als in dem künstlichen Medium vorlag (Hb: 31%; Albumin: 4g%).

Im Vergleich mit normalem Blut ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Konzentration an freiem Chlorpromazin nach Xylit-Zusatz (Tab. 1); die nur geringfügige Erhöhung des Anteils an freiem Chlorpromazin läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß durch die Xylit-Lösung das Blut verdünnt und dadurch der Anteil der bindenden makromolekularen Strukturen verringert wurde. Nach Zusatz der Fetteulsion zum Kaninchenblut verringerte sich der nur geringe prozentuale Anteil an freiem Chlorpromazin von 2,05% noch um über die Hälfte auf 0,87%. Es liegt nun nahe zu vermuten, daß die Verringerung des Anteils an freiem Chlorpromazin durch die Aufnahme des lipophilen Chlorpromazin in das Fett hervorgerufen wurde. Allerdings ist bei dieser Versuchsanordnung der physiologische Fettgehalt des Kaninchenblutes von 2,5 mg/ml (SPECTOR, 1956) durch die zugefügte Fettmenge von 20 mg/ml Blut

auf das Neunfache erhöht worden.

Die Vorstellung einer Chlorpromazin-Aufnahme in die Fettemulsion wird weiter durch den nahezu vollständigen Übergang des Chlorpromazin aus einer Pufferlösung in die zugesetzte Fettemulsion unterstützt, während in einer Xylit-haltigen Pufferlösung das Chlorpromazin zu praktisch 100% ungebunden vorliegt; der erhaltene Meßwert von 96,2% freiem Chlorpromazin dürfte auf meßtechnischen Schwankungen beruhen.

Aus diesen in vitro Versuchen konnte geschlossen werden, daß eine Fettemulsion einen zusätzlichen Speicher für Chlorpromazin darstellt. Falls einem solchen Speicher auch in vivo eine Funktion zukommt, sollten durch Chlorpromazin-Aufnahme in diesen Speicher die akuten toxischen Wirkungen des Chlorpromazin vermindert werden können.

Wie sich aus Tab. 2 ergibt, war eine Chlorpromazin-Dosis von 25 mg/kg i.v. letal. Dagegen überlebten alle Tiere diese letale Dosis nach vorheriger Fettinfusion, allerdings auch 6 von 7 Tieren nach Infusion der fettfreien Xylit-Lösung. Es ist denkbar, daß unter diesen Versuchsbedingungen die hypotensiven und kardiovaskulären Effekte des Chlorpromazin durch die Volumenauffüllung der vorherigen Infusion vermindert wurden.

Allerdings zeigten die mit Xylit vorinfundierten Kaninchen im Vergleich zu den mit Lipofundin behandelten Tieren nach der Chlorpromazin-Injektion stärkere EEG-Veränderungen und eine erhöhte motorische Unruhe. Diese beiden Befunde deuten darauf

hin, daß in Gegenwart der Fettemulsion weniger Chlorpromazin aus dem Blut ins Gehirn permeieren kann. Diese Annahme ließ sich in einer weiteren Versuchsanordnung noch erhärten. Nach Applikation einer Chlorpromazin-Dosis von 30 mg/kg i.v. überlebten nur noch die mit Lipofundin vorinfundierten Kaninchen. Dieser Effekt läßt sich zwanglos damit erklären, daß durch die Applikation der Fettemulsion und die dadurch erzeugte temporäre Lipämie der freie Anteil des Chlorpromazin verringert und somit dessen Verfügbarkeit eingeschränkt ist. Offensichtlich stellt die Fettemulsion in Analogie zu den in vitro Versuchen einen zusätzlichen Speicher für das lipophile Chlorpromazin dar, der das Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Chlorpromazin-Anteil zugunsten des letzteren verschiebt und damit die Toxizität des Chlorpromazin verringert.

Die akute toxische Wirkung des Chlorpromazin könnte auch durch weitere Effekte der Fettemulsion beeinflußt werden. Nach Untersuchungen von KROEGER et al. (1970) ist bereits nach einer 10 minütigen Infusion von Lipofundin (1 ml Lipofundin/min, 0,5 g Fett/kg Körpergewicht) die kapillare Strömungsgeschwindigkeit über mehrere Stunden im Pankreas des Kaninchens um 20% und im Mesenterium um 30% verringert. Falls eine derartige Verringerung der Kapillardurchblutung auch für das ZNS zutrifft, sollte schon dadurch weniger Chlorpromazin vom Gehirn aufgenommen werden können.

Außerdem könnte auch der Aufnahme-prozeß des Chlorpromazin durch die Gewebsmembranen von dem Lipofundin beeinflußt werden. Für diese Möglichkeit sprechen Beobachtungen von SHORT und RHODES (1972), nach denen oberflächenaktive Substanzen - wie die Phosphatide in der verwendeten Fette-mulsion - die Diffusion von Pharmaka ins Gewebe vermindern können. Inwieweit diese Effekte für die vorliegenden Versuchsergebnisse von Bedeutung sind, läßt sich nur schwer abschätzen.

Die Fette-mulsion könnte auch durch eine Beschleunigung der Elimination des Chlorpromazin aus dem Blut dessen Wirkung vermindern. In Versuchen mit radioaktiv markiertem Lipofundin konnten SOMMERKAMP et al. (1972) nachweisen, daß diese Fette-mulsion praktisch nicht vom Gehirn, sondern größtenteils von Leber und Milz aufgenommen wird. In der Leber kann aber emulgiertes Fett vom RES phago-cytiert werden (SCHOLLER, 1968). Diese Phago-cytose stellt somit eine zusätzliche Eliminations-möglichkeit für das im emulgierten Fett vorhandene Chlorpromazin dar; dieser Effekt dürfte jedoch für die akute Toxizität des Chlorpromazin von geringerer Bedeutung sein.

Im Gegensatz zu den toxischen Wirkungen des Chlorpromazin am Kaninchen ließ sich die durch Chlorpromazin induzierte Hypo-thermie an Ratten nicht durch Applikation einer Fette-mulsion beeinflussen, obwohl die Versuchsbedingungen mehrfach variiert wurden. Allerdings sind die Schwankungen im zeitlichen Verlauf der Temperaturerniedrigung bereits innerhalb der einzelnen

Versuchsgruppen so groß, daß ein potentieller Effekt der Fett-emulsion nicht signifikant werden kann.

Möglicherweise könnte sich aber auch deshalb keine Lipofundin-Wirkung auf den Temperaturabfall nach Chlorpromazin zeigen, weil das Verhältnis von applizierter Fettmenge zur Chlorpromazin-Dosis nicht adäquat war. Dieses Verhältnis ließ sich jedoch nicht wesentlich variieren, da für eine gut meßbare Temperaturerniedrigung mindestens 5 mg/kg Chlorpromazin notwendig waren, andererseits auch das Volumen an infundiertem Lipofundin nicht erhöht werden sollte.

Die Temperaturerniedrigung der Ratten war selbst nach einer niedrigen Chlorpromazin-Dosis ein mehrstündiger Prozeß. Nach Untersuchungen von WAREMBOURG et al. (1966) und SOMMERKAMP (1972) kann geschlossen werden, daß bereits dreißig Minuten nach einmaliger i.v. Applikation von Lipofundin mehr als 90% aus der Blutbahn eliminiert sind.

Aus diesem Grunde könnten sich allenfalls nur kurzfristige Wirkungen des Lipofundins auf die durch Chlorpromazin induzierte Hypothermie ergeben und sollten sich dann am ehesten während des initialen relativ schnellen Temperaturabfalls darstellen lassen.

Die durch Chlorpromazin bewirkte Hypothermie ließ sich unter den gegebenen Versuchsbedingungen durch eine Fetteulsion nicht beeinflussen. Dieses negative Ergebnis könnte darauf zurückzuführen sein, daß die Versuchsbedingungen noch nicht optimal waren

oder auch, daß sich das Modell der durch Chlorpromazin induzierten Hypothermie wenig für eine Beeinflussung durch Lipofundin eignet.

Jedoch läßt sich aus den Untersuchungen mit Kaninchenblut *in vitro* und mit Kaninchen *in vivo* der Schluß ziehen, daß eine Fettemulsion im Blut lipophile Substanzen aufnehmen, dadurch ihren im Plasma gelösten Anteil reduzieren und somit ihre aktuelle Verfügbarkeit einschränken kann.

Diese Effekte der Fettemulsion könnten unter Umständen auch die Rückverteilung lipophiler Substanzen aus dem Gewebe ins Blut fördern und dann zur Therapie bei Vergiftungen mit lipophilen Pharmaka herangezogen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde in vitro der Einfluß einer Fetteulsion (Lipofundin S 10^(R)) auf die Verteilung von Chlorpromazin im Kaninchenblut sowie in vivo die Wirkung einer i.v. applizierten Fetteulsion auf die Toxizität von Chlorpromazin am Kaninchen und auf die durch Chlorpromazin hervorgerufene Hypothermie bei Ratten untersucht.

Es konnte in vitro gezeigt werden, daß der Zusatz einer Fetteulsion (Lipofundin S 10^(R)) zu Kaninchenblut (20 mg Fett/ml) den freien Anteil an freiem, in der wäßrigen Phase gelöstem Chlorpromazin (Gesamtkonzentration 10^{-4} M) von 2,05% auf 0,87% herabsetzt. Kaninchen überlebten die letale Dosis von 30 mg/kg Chlorpromazin (i.v.) nur zusammen mit einer Fetteulsion (0,5 ml/kg/min Lipofundin S 10^(R)).

Dagegen ließ sich kein Einfluß des Lipofundin auf die durch Chlorpromazin hervorgerufene Hypothermie an Ratten nachweisen.

Die Ergebnisse machen wahrscheinlich, daß Lipofundin im Blut einen zusätzlichen Speicher für Chlorpromazin darstellt und somit dessen freien Anteil reduzieren und die Verfügbarkeit des Chlorpromazin einschränken kann.

Es ist denkbar, daß sich diese Effekte der Fetteulsion zur Therapie einer Vergiftung mit Chlorpromazin oder anderen lipophilen Substanzen ausnutzen lassen.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

BIELICKI, M.:

Einfluß von Fett im Perfusionsmedium auf die Chlorpromazin-Aufnahme in das isolierte Rattenhirn.
Dissertation Mainz, 1974.

BRODIE, B.B., HOGBEN, C.A.M.:

Some physico-chemical factors
in drug action.
J. Pharm. Pharmacol. 9, 345 (1957)

COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., KOLSKY, M., KOETSCHET, P.:

Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de Chloro -3
(Diméthylamino-3 propyl)-10 Phénothiazine (4.560R.P.).
Arch. int. Pharmacodyn. 92, 305 (1952)

CURRY, S.H., DERR, J.E., MALING, H.M.:

The physiological disposition of chlorpromazine in the
rat and dog.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 134, 314 (1970)

DOST, E.H.:

Grundlagen der Pharmakokinetik.
2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1968.

GEIGY, J.R., A.G.:

Pharmazeutische Abteilung: Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen.
7. Aufl. Basel 1968.

GLASSER, H., KRIEGLSTEIN, J.:

Die Eiweißbindung einiger Psychopharmaka mit tricyclischem Ringsystem in Abhängigkeit von ihrer chemischen Konstitution.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 265, 321 (1970)

HAHN, I., KRIEGLSTEIN, G., KRIEGLSTEIN, J., TSCHENTSCHER, K.:

Distribution of chlorpromazine in a simplified blood
influenced by various drugs.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 278, 35 (1973)

HANSCH, C., MALONEY, P.P., FUJITA, T.:

Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids
with hammettsubstituent constants and partition coefficients.

Nature (London) 194, 178 (1962)

JÄHNCHEN, E., KRIEGLSTEIN, J.:

Die Aufnahme von Promazin, Chlorpromazin und deren Des-
methylmetaboliten in das isoliert perfundierte Rattenhirn.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak. 268, 300 (1971)

JÄHNCHEN, E., KRIEGLSTEIN, J., KUNKEL, F., SAMUELIS, W.J.,
WOLLERT, U.:

Die Bedeutung der Bindung von Pharmaka an Albumin und
Erythrocyten eines Perfusionsmediums der isolierten
Rattenleber.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak. 269, 67 (1971)

KRIEGLSTEIN, J., KUSCHINSKY, G.:

Quantitative Bestimmung der Eiweißbindung von Pharmaka
durch Gelfiltration.

Arzneimittel-Forsch. 18, 287 (1968)

KRIEGLSTEIN, J.:

Charakterisierung und Bedeutung der Albuminbindung von
Phenothiazinderivaten.

Habilitationsschrift Mainz, 1970

KRIEGLSTEIN, J., MEILER, W., STAAB, J.:

Hydrophobic and ionic interactions of phenothiazine deri-
vatives with bovine serum albumin.

Biochem. Pharmacol. 21, 985 (1972)

KRIEGLSTEIN, J.:

Die Bedeutung der Lipophilie von Arzneimitteln für deren
Verteilung im Organismus.
Dtsch.med.Wschr. 98, 1509 (1973)

KROEGER, A., HEISIG, N., HARDERS, H.:

Rheologische Aspekte der Blutströmung in Capillaren bei
Lipämie.
Klin.Wschr. 48, 723 (1970)

O'BRIEN, J.S.:

Cell membranes- composition, structure, function.
J. theor. Biol. 15, 307 (1967)

REESE, D.R., IRWIN, G.M., DITTERT, L.W., CHONG, C.W.,
SWINTOSKY, J.V.:

Nonemulsifying method for measuring distribution coefficients
J. Pharm. Sci. 53, 591 (1964)

SCHANKER, L.S.:

Passage of drugs across body membranes.
Pharmacol. Rev. 14, 501 (1962)

SCHELER, W.:

Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie.
1. Aufl. Jena: Fischer 1969

SCHOLLER, K.L.:

Transport und Speicherung von Fetemulsionsteilchen.
Z.prakt.Anästh.Wiederbel. (Stuttgart) 3, 193 (1968)

SCHOLTAN, W.:

Die hydrophobe Bindung der Pharmaka an Humanalbumin und
Ribonucleinsäure.
Arzneimittel-Forsch. 18, 505 (1968)

SHORT, M.P., RHODES, C.T.:

Effect of surfactants on diffusion of drugs across
membranes.
Nature New Biol. 236, 44 (1972)

SOMMERKAMP, H., SCHAUMLÖFFEL, E., HEYENGA, H., PIPPART, H.:

Organverteilung und Plasmaklärung markierter Fette-
mulsionen bei urämischer Acidose im Tierexperiment.
Arzneimittel-Forsch. 22, 160 (1972)

SPECTOR, W.S.:

Handbook of biological data.
Philadelphia and London: W.B. Saunders Company 1956.

VANDERKOOI, G., GREEN, D.E.:

New insights into biological membrane structure.
Bioscience 21, 409 (1971)

WAREMBOURG, H., BISERTE, G., JAILLARD, J., BERTRAND, M.,
SEZILLE, G.:

Etude comparée des cinétiques d'épuration plasmatique
de deux émulsions lipidiques injectables chez l'Homme
et chez l'animal.
Soc. Biol. 160, 1234 (1966)

WEIHRAUCH, T.R., SCHMIDT, W., HÖFFLER, D., KRIEGLSTEIN, J.:

The neurotoxic effect of benzylpenicillin and ampicillin
studied in the rabbit.
Arzneimittel-Forsch. 24, 317-321 (1974)

7. L E B E N S L A U F

Am 27. Dezember 1948 wurde ich, Ansgar Meffert, als einziges Kind des Zahnarztes Dr. Josef Meffert und seiner Ehefrau Katharina geb. Sieber in Burgbrohl geboren.

Nach fünf Volksschuljahren besuchte ich für zwei Jahre das Staatl. Gymnasium in Montabaur und anschließend bis zum Abitur, das ich im Juni 1968 ablegte, das Kurfürst Salentin-Gymnasium in Andernach.

Da ich wegen des Numerus clausus in Medizin nicht sofort einen Studienplatz bekommen konnte, studierte ich zwei Semester in Bonn Jura, Geschichte und Sport.

Vom WS 1969 an studierte ich Medizin in Mainz, legte 1970 die naturwissenschaftliche und 1972 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem WS 1974/75 werde ich das medizinische Staatsexamen ablegen.

Diese Arbeit wurde mit finanzieller Unterstützung des
Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit,
Bonn, durchgeführt.

